**Vol 1 - Nº 3 – junio****SUMARIO****Antagonistas de los receptores de la  
Angiotensina II**

# **Antagonistas de los receptores de la Angiotensina II**

Autor: Dr. Enrique López de Coca y Fernández-Valencia.

## **INTRODUCCIÓN**

En 1999 se conmemoró el centenario del descubrimiento de la renina, a partir del cual se reconoció a la angiotensina, como uno de los principales factores en el desarrollo de algunas enfermedades cardiovasculares y, en consecuencia, se intentó limitar su actividad. En la década de 1960 aparecieron los inhibidores de la renina y a finales de la de los 70 y principio de los 80 surgieron los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAS). En los últimos años han entrado en escena los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II (ARA II), promocionados para las mismas indicaciones que los IECAS con la teórica ventaja de presentar menor incidencia de efectos adversos. En la presente revisión se analizarán estos fármacos y su lugar en la terapéutica actualmente.

El primer fármaco de este grupo en utilizarse, fue la saralasin, que tuvo un uso muy restringido por la necesidad de administración

intravenosa y por su efecto presor en pacientes hiporreninémicos al ser un agonista parcial (1). Con posterioridad se descubrió el losartán que fue el primer ARAII disponible en clínica humana (Siegl, 1993). Hasta el momento, los ARA II comercializados en nuestro país y para la indicación del tratamiento de la Hipertensión (2), son el ya comentado losartán, y que presenta también indicación para insuficiencia cardiaca en combinación con diuréticos o digitálicos, el valsartán, irbesartán, candesartán y telmisartán,. También están comercializadas las asociaciones de losartán, valsartán y irbesartán con hidroclorotiazida.

## **MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINETICA**

El sistema renina-angiotensina es una compleja cascada enzimática que termina en la formación de angiotensina II (Figura 1).

Las etapas principales son la transformación del angiotensinógeno en

angiotensina I, catalizado por la renina a nivel renal y el paso de angiotensina I a angiotensina II catalizado por la enzima convertidora de angiotensina (ECA).

La angiotensina II mantiene la presión arterial por dos mecanismos principales:

- A nivel vascular produce vasoconstricción.
- A nivel renal inhibe la excreción de agua y sodio.

El bloqueo del sistema renina-angiotensina ha demostrado ser importante en el tratamiento de la hipertensión arterial. Actualmente disponemos de dos recursos para bloquear dicho sistema:

- 1.- Los Inhibidores de la Enzima Convertidora de angiotensina (IECA), que actúan inhibiendo la conversión de angiotensina I a angiotensina II.
- 2.- Los Antagonistas de los Receptores de la angiotensina II (ARA II), que actúan bloqueando la unión de angiotensina II a los receptores tipo 1.

Se han identificado dos tipos de receptores celulares de la angiotensina II, denominados AT1 y AT2. Todas las acciones fisiológicas que nos interesan se ejercen a través del receptor AT1. Recientemente se ha demostrado que actúan también estimulando los receptores AT2, lo que origina una liberación de óxido nítrico y un marcado efecto antiproliferativo (3).

En teoría, bloquear los receptores de la angiotensina, como hacen los ARA II, tiene dos ventajas sobre sólo inhibir la ECA (como actúan los IECA):

1. - No se produce acumulación de quininas (en especial bradiquininas) ni de angiotensina I, por lo cual se evitan los posibles efectos adversos derivados de este fenómeno, en especial la tos, aunque también de su efecto vasodilatador favorable (4).
2. - El bloqueo es más completo, porque no sólo antagoniza la angiotensina II producida por la ECA, sino también la generada por vías enzimáticas alternativas.

La mortalidad cardíaca es un problema universal pendiente de resolver. En el último encuentro Europeo sobre Hipertensión se

apuntaba a que una parte de la morbilidad coronaria no esté relacionada con las cifras de presión arterial y sí con el exceso de actividad simpática y el sistema renina-angiotensina, el cual provoca vasoconstricción, aumenta la coagulación y los efectos tróficos sobre los vasos sanguíneos (5). De aquí la importancia de bloquear lo más posible la acción de la angiotensina II.

Las principales diferencias entre un IECA y un ARA II, se resumen en el siguiente esquema modificado de Siragy (6).

	IECA	ARA II
Bloqueo sistema Renina-angiotensina	Parcial	Total
Específico receptores AT1	NO	SI
Microresistencia vascular	↑	↓
Proliferación de células musculares lisas	¿	↓
Área de la íntima después de una lesión	↓	↓
Niveles quininas	elevado	Normal
Niveles renina	elevado	Normal
Niveles angiotensina II	elevado	Normal

La absorción de estos fármacos por vía oral en general es buena. Las interacciones con los alimentos no son relevantes desde el punto de vista clínico, aunque se ha observado cierto retraso en la velocidad de absorción del valsartán, por lo que se recomienda tomar fuera de las comidas. Sufren un metabolismo de primer paso hepático formando metabolitos activos que se unen fuertemente a proteínas plasmáticas, a excepción del valsartán y el irbesartán que son sustancias activas desde el momento de su administración, candesartán es un profármaco, por lo que se aconseja utilizar dosis más reducidas en hepatopatías crónicas (igual para losartán).

Presentan una semivida prolongada lo que permite su administración en una dosis

única diaria, la excreción es por medio de la bilis y de la orina.

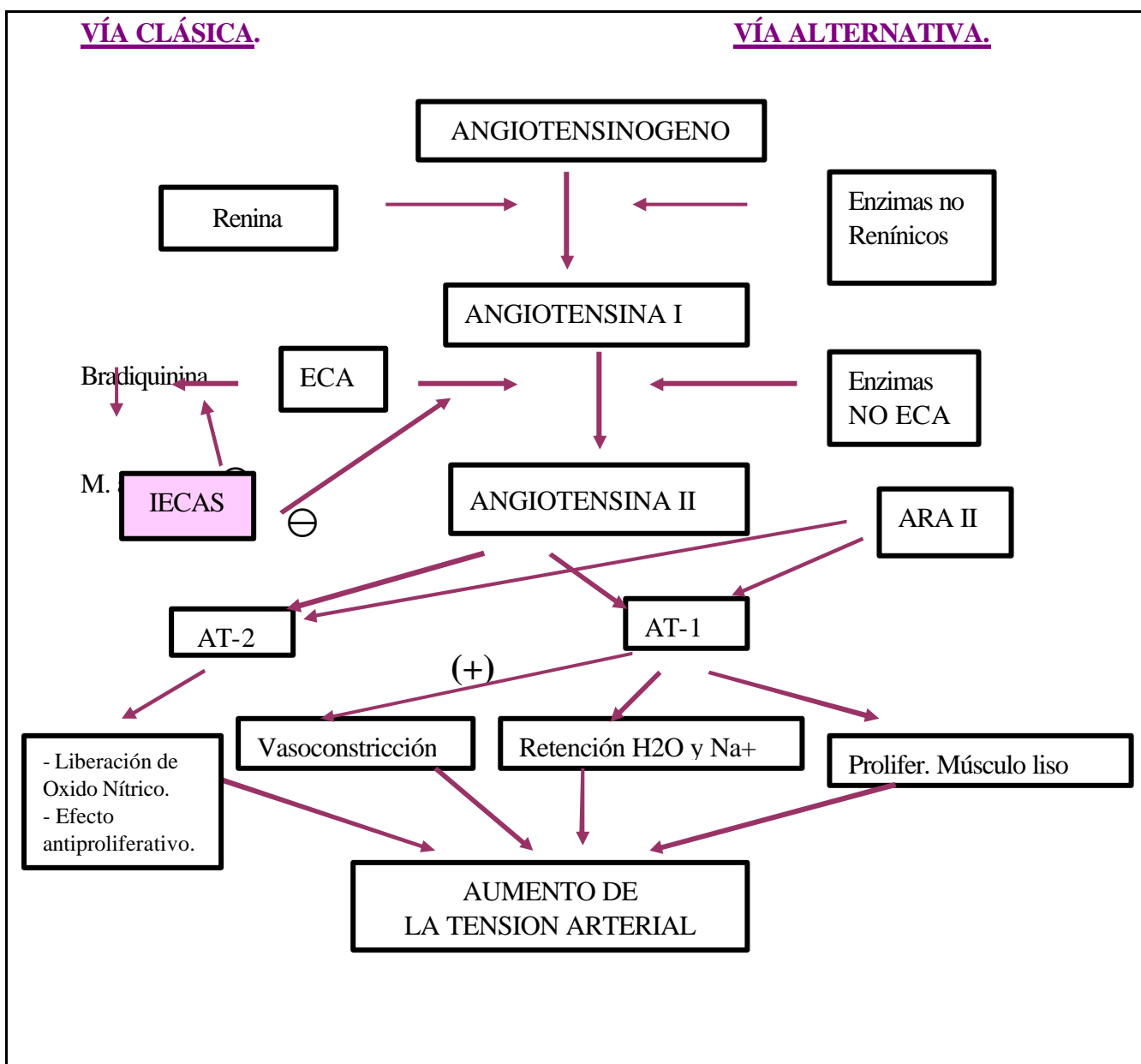
## SEGURIDAD

Los ARA II, no necesitan ajuste de dosis en los pacientes ancianos ni con insuficiencia renal leve. Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja en personas mayores de 75 años, en insuficiencias renales moderadas y

severas y en personas sometidas a hemodiálisis (7).

No interfieren con fármacos como digital, fenitoina ó dicumarínicos, pero presentan un efecto aditivo antihipertensivo cuando se asocian a la hidroclorotiazida, también debe evitarse tratamientos concomitantes con AINES, ya que estos contrarrestan el efecto antihipertensivo de los ARA II.

**Figura 1. Efecto de los ARAII sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona**



Al igual que otros fármacos que actúan sobre el eje renina-angiotensina, la respuesta es menor en los pacientes de raza negra (7). Como los IECAS, pueden causar morbilidad fetal y neonatal (hipotensión, anuria, fallo renal...) por lo que están contraindicados en el embarazo, y aunque se desconoce si los ARA II se excretan en la leche materna, si se excretan en leche de ratas, por lo que se aconseja no utilizarlos durante la lactancia, tampoco deben utilizarse en menores de 18 años, ya que no hay datos de eficacia y seguridad. El perfil de efectos adversos es similar para todos los fármacos del grupo, no parece, por los datos de que disponemos, que ningún ARA II tenga un perfil de efectos adversos claramente ventajoso respecto a los otros del grupo.

Destaca, en los estudios realizados hasta la fecha, la buena tolerancia de este nuevo grupo de fármacos antihipertensivos, siendo sus reacciones adversas similares a las del placebo, destacar que no aumentan los niveles de

bradiquinina responsable de uno de los efectos adversos más frecuente de los IECAS como es la tos. En algunos casos, se han presentado mareos e hipotensión ortostática en relación con la dosis utilizada, excepcionalmente se han comunicado exantemas y angioedema por hipersensibilidad. Otra posibilidad es la hiperpotasemia por bloqueo de la liberación de aldosterona, principalmente en pacientes en tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, con suplemento de este o en insuficiencia renal. Recientemente se han descrito dos casos de pancreatitis con losartán (8). Las alteraciones del laboratorio son también poco frecuentes, citándose entre otras: hiperpotasemia, elevación transitoria de la GPT, elevación de la creatinina (candesartán y valsartán), descensos del ácido úrico (losartán e irbesartán) y descenso de hemoglobina y hematocrito (0,4% en tratados con valsartán y eprosartán).

**Tabla 2. Coste tratamiento/día de los ARA II comercializados.**

P. Activo	Dosis recomendada	Presentación	CTD (pts)
LOSARTAN	50-100 mg/día	50 mg 28 cap ( Cozaar®)	154-308
VALSARTAN	80-160 mg/día	80 y 160 mg 28 cap ( Diovan®, Kalpress®, Vals®)	154-222
IRBESARTAN	150-300 mg/día	75, 150 y 300 mg 28 cap (Aprovel® y Karvea®)	154-206
CANDESARTAN	8-16 mg/día	4, 8 y 16 mg 28 cap (Atacand® y Parapress®)	130-169
EPROSARTAN <sup>1</sup>	300-400 mg/12 h	300 y 400 mg 56 comprimidos (Eprosartan Duphar Nezel®, Eprosartan Smithkline® y Tevetens®)	154-168
TELMISARTAN	80-160 mg/día	40 y 80 mg 28 comp (Micardis® y Pritor®)	164-328

(\*) Presentaciones con un solo principio activo.

## EFICACIA

Los ARA II, aportan ventajas adicionales respecto a los IECA, al bloquear

completamente los efectos de la angiotensina II en la pared arterial y en otros tejidos. El resultado es una inhibición del efecto vasopresor y liberador de aldosterona.

<sup>1</sup> Pendiente de comercialización

Está demostrado ampliamente que los ARA II, son, al menos, tan potentes en el control de la tensión arterial como al resto de fármacos antihipertensivos (9). Al igual que los IECA, el losartán ha confirmado su efecto beneficioso como protector y reductor de nefropatía y proteinuria especialmente en los enfermos con diabetes mellitus (10), así como su acción sobre la disminución de la morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca (11). Actualmente está en estudio la posibilidad del uso combinado de un IECA y un ARA II, en el tratamiento de la hipertensión arterial refractaria. Se han detectado efectos aditivos, tanto a nivel de descenso de la presión arterial (12), como de aumento del flujo plasmático renal (13)

**Losartán.** Es el único del grupo que bloquea específicamente los receptores de tromboxano A<sub>2</sub> disminuyendo la vasoconstricción coronaria y la agregación plaquetaria (4) que éste produce y el único que tiene aprobada su utilización en la insuficiencia cardiaca congestiva. Ha demostrado ser un antihipertensivo efectivo por vía oral, con actividad uricosúrica adicional (1), siendo el mecanismo de este efecto desconocido. Se ha alegado que esto le permitiría reducir la tendencia hiperuricemiante de los diuréticos, pero ni se conoce la relevancia clínica de este efecto ni cabe descartar la posibilidad de que induzca nefrolitiasis.

Posee un metabolito activo del orden de 10-40 veces más potente que el losartán. Por esta razón, en pacientes con hepatopatía crónica el losartán puede perder eficacia al dificultarse su metabolismo y disminuir la generación de su metabolito activo.

En el estudio ELITE-1, se le comparó con el captopril en 722 pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca grados II-IV durante 48 semanas. El estudio no reveló diferencias en cuanto a toxicidad renal. El losartán redujo la mortalidad global de un 8,7% del grupo de captopril a un 4,8%, reduciendo este riesgo en un 46% (p=0,035) excepto en el grupo de

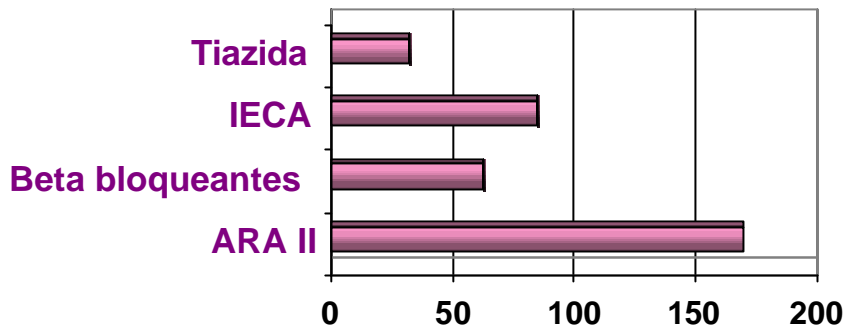
mujeres. En este estudio se produjeron más abandonos debidos a reacciones adversas (tos e hipercalcemia) en el grupo tratado con captopril que en el tratados con losartán (10).

En estudio longitudinal simple ciego, sin control, durante 4 meses en pacientes hipertensos con nefropatía confirmada, muestra además de descenso de la presión arterial, aumento del flujo renal y disminución de la excreción renal de proteínas. Esto parece confirmarse en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de 12 semanas en el que se le comparó con enalapril siendo tan eficaz como éste en la disminución de la albuminuria.

Actualmente tiene estudios en marcha de morbi-mortalidad en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda comparándolo con atenolol. (LIFE Study). **Valsartán:** En estudios a doble ciego de 8 a 12 semanas de duración, 80 mg de valsartán fueron tan eficaces como 20 mg de enalapril (IECA) (14) ó 5 mgrs de amlodipino, un calcioantagonista, (15) en la reducción de la tensión arterial. **Irbesartán:** Sus propiedades farmacocinéticas proporcionan mejor control de la presión arterial y mejor tolerancia en todas las formas de hipertensión y en todas las poblaciones de pacientes (16). En un estudio multicéntrico italiano se demuestra que la dosis única diaria de 150 mg obtiene los mismos resultados en disminución de la tensión arterial que si fraccionamos la dosis en dos tomas de 75 mgrs (17). Parece poseer un mayor efecto hipotensor que el losartán y el valsartán (18). **Candesartán:** En el estudio SPICE, todavía no publicado en su totalidad, se trataron con candesartán pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que no toleraban los IECAS, concluyendo que el 83% de estos pacientes podían recibir candesartán sin problemas de seguridad o tolerabilidad (5).

Tal como indican las últimas directrices internacionales su uso debería limitarse a aquellos casos en que estando indicado un IECA no se toleren sus efectos adversos (principalmente la tos).

## Coste tratamiento Día



\* Calculados mediante la Media del Coste Tratamiento Día en DDD's de los Principios activos de cada grupo

	ARA II	Beta bloqueantes	IECA	Tiazidas
Coste tratamiento Día	170	63	85	32

## CONCLUSIONES

- ✓ Por los estudios publicados hasta la fecha, presentan una eficacia similar a los IECA en el tratamiento de la hipertensión, pero sin los efectos secundarios de éstos (tos).
- ✓ Todos los ARA II presentan un perfil de efectos adversos similar.
- ✓ Al ser un grupo de reciente descubrimiento, faltan estudios amplios y a largo plazo que demuestren efectos beneficiosos en morbimortalidad así como en reducción de complicaciones cardíacas y renales de la hipertensión, estando actualmente en marcha entre otros los estudios: OPTIMAAL, VALIANT, ELITE-2 y CHARM.
- ✓ Según el VI Informe del JNC de 1997, el lugar en la terapéutica de los ARA II, quedaría para aquellos casos en que estando indicado un IECA no se toleren sus efectos adversos (principalmente la tos).

## BIBLIOGRAFIA

1. Case DB, Wallace JM, Keim HJ, Sealey JE, Laragh JH. Usefulness and limitations of saralasin a partial competitive agonist of angiotensin II. *Am J Med* 1976 May 31;60(6):825-36
2. \*Csajka et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonist. *Clin. Pharmacol.* 1997;32:1-29.
3. Pfeffer.M. 2º Simposium internacional sobre ARA II. Londres. Febrero 99.
4. Kaplan N. Hipertensión Clínica. 3ª edición. Diciembre 1999.
5. S.Julius. Simposium satélite del noveno encuentro europeo sobre hipertensión. Milán. Junio 99.
6. \*Siragy.H. 9º Encuentro europeo sobre hipertensión . Milán. Junio 99.
7. Birck R, Keim V, Fiedler F, van der Woude FJ, Rohmeiss P. Pancreatitis after losartán *Lancet* 1998 Apr 18;351(9110):1178.
8. \*Galgo A, García I, Gonzalez Galatea. Antagonistas de los receptores de la angiotensina II. ¿Un nuevo grupo terapéutico antihipertensivo?. *Notas Farmacoterapéuticas del Insalud.* Vol 6. Num 3.
9. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS. Safety and tolerability of losartán potassium, and angiotensin II receptor antagonist, compared with hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER and angiotensin converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1995 Apr 15;75(12):793-795
10. Chan JC, Critchley JA, Tomlinson B, Chan TY, Cockram CS. Antihypertensive and anti-albuminuric effects of losartan potassium and felodipine in chinese elderly hypertensive patients with without non- insulin- dependent diabetes mellitus. *Am J Nephrol.* 1997;17(1):72-80
11. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure(Evaluation of losartán in the Elderly Study. ELITE ).*Lancet.* 1997 Mar 15;349(9054):747-52
12. Azizi M, Guyene TT, Chatellier G, Wargon M, Menard J. Additive effects of losartan and enalapril on blood pressure and plasma active renin. *Hypertension.* 1997 Feb;29(2):634-40.
13. Schmitt F, Natov S, Martinez F, Lacour B, Hannedouche TP. Renal effects of angiotensin I-receptor blockade and angiotensin convertase inhibition in man. *Clin Sci (Colch).* 1996 Mar;90(3):205-13.
14. Mallion JM, Boutelant S, Chabaux P, Baguet JP, Muller M, Meilenbrock S, Heath R, Bodin F. Valsartan, a new angiotensin II antagonist; blood pressure reduction in essential hypertension compared with an angiotensin converting enzyme inhibitor, enalapril. *Blood Press Monit.* 1997 Aug;2(4):179-184.
15. Corea L, Cardoni O, Fogari R, Innocenti P, Porcellati C, Providenza M, et.al. Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: a comparative study of the efficacy and safety against amlodipine. *Clin Pharmacol Ther.* 1996 Sep;60(3):341-6
16. Ruilope LM. Perfil farmacocinético/farmacodinámico en humanos de Irbesartán, un nuevo y potente antagonista del receptor de la angiotensina II. *Iberoamerican Journal of hypertension* 1998; 3 (Supl 1) 13-19.
17. Zanchetti A. Evaluación de agentes antihipertensores por medio de monitorización ambulatoria de la presión arterial durante 24 horas. *Iberoamerican*

- Journal of hypertension 1998; 3 (Supl 1) 20-24.
18. Mimran A, Ribstein J . Angiotensin receptor blockers: pharmacology and clinical significance. J Am Soc Nephrol. 1999 Apr;10 Suppl 12:S273-7. Review.
19. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Arch Intern Med. 1997 Nov 24;157(21):2413-46.
- 

**Comité de Redacción:** Arroyo Pineda V, González Gero MY, Heredia Checa C, Izquierdo María R, Lloret Callejo MA, Martínez Escudero JA, Montero Fernández MJ, Morales Garrido S, Muñiz Gavilán A, Ventura López P.

**Colaboración:** Comisiones del Uso Racional del Medicamento de Albacete, Alcazar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera y Toledo.

**Edita INSALUD: Dirección Territorial de Castilla la Mancha:**

Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano Talavera y Toledo.

**Buzón de Correo:** Montero Fernández, M<sup>a</sup> José: c/Barcelona, 2- 45005 Toledo. Teléfono: 925-25.99.11, Fax: 925-21.54.50. e-mail: mmontero@gapto08.insalud.es